

PARTICULARITĂȚI CLINICO-BIOLOGICE ÎN PANCREATITTE LA COPII**CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES IN PANCREATITIS AT CHILDREN**

**Elena-Mihaela Bucur¹, Elena Nica¹, Katalin Csutak¹, Sanda Florian¹,
Emanuela Cojocaru¹, Maria Mitrică^{1,2}, Oana Falup-Pecurariu^{1,2}**

¹Spitalul Clinic de Copii Brașov

²Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: **Elena-Mihaela Bucu**, *mihacri7@yahoo.com*

Abstract:

Pancreatitis is an inflammatory disease that affects all age groups, with lower incidence in children compared with adults. Despite it is low incidence at children pancreatitis carries a high emotional burden both to the parents and children.

The aim of this study was to highlight the correlations between laboratory parameters, abdominal ultrasound and diagnosis of acute pancreatitis at children admitted at the Children Clinic Hospital Brașov. We have enrolled a number of 11 patients that fulfilled the criteria of pancreatitis. At these children we have performed all the lab exams, and we have identified the existence of correlation between symptoms, elevated serum amylase levels and abnormal abdominal ultrasonography. Imaging examinations plays an important role in the diagnosis of acute pancreatitis. The incidence of acute pancreatitis is increasing in children.

Key-words: *pancreatitis, children, incidence, amylase*

Introducere

Pancreatita este o afecțiune inflamatorie a pancreasului exocrin caracterizată clinic prin tablou acut dureros abdominal asociat cu manifestări digestive și sistemice, iar biologic prin creșterea enzimelor pancreatice în sânge și urină [1, 2, 7, 12].

În ultimii ani s-au raportat creșteri ale incidenței cazurilor de pancreatită la copii, puse în evidență prin studii efectuate atât în Statele Unite, cât și în alte centre de cercetare ale lumii [8, 17]. Studiul retrospectiv realizat de Nydegger și colaboratorii săi în perioada 1993-2002 în Melbourne, Australia, a evidențiat o creștere a incidenței anuale a pancreatitei de la 24,6+/-2,3 cazuri la 100000 de copii în primii 5 ani ai perioadei inițiale de studiu la 31,2 +/-6,0 în ultimii cinci ani ai perioadei de studiu [14]. În perioada 1993 – 2004, Morinville și colegii săi au analizat cazurile de pancreatită acută tratate la Spitalul de Copii din Pittsburgh constatând o creștere de peste 5 ori, de la 2.4-13.2 la 100.000 de copii [13].

Pancreatitele apărute în rândul copiilor pot avea cauze diverse: traumatisme abdominale; medicamente (L-asparaginaza, 6-mercaptapurina, prednison, tetraciclina, aspirina, etc.); tulburări metabolice (hipertrigliceridemia, hipercalcemia,

deficitul de alfa1-antitripsina); boli sistemice (fibroza chistică, artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, diabet zaharat, etc.); infecții (Epstein Barr, Enterovirus, Ascaris); genetice (PRSS1, SPINK1, CFTR, CPA1 - pancreatita cu debut precoce la copiii de până la 10 ani); anomalii congenitale ale sistemului pancreato-biliar și idiopatice, responsabile de pancreatitele recurente [1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 18, 19].

Diagnosticul de pancreatită acută se bazează pe elemente clinice, teste de laborator și aspecte radiologice [5, 7, 12].

Tratamentul în pancreatita acută debutează cu repausul digestiv cu scopul de a evita stimularea secreției pancreatice exocrine, reechilibrare hidro-electrolitică prin perfuzii endovenoase, administrarea de analgezice, antienzime și antibiotice [3, 12].

Scopul și obiectivele cercetării

Scopul acestui studiu a fost de a evidenția corelațiile între parametrii de laborator, ecografia abdominală și diagnosticul de pancreatită acută.

Metode

Pentru acest studiu retrospectiv s-a folosit baza de date a Spitalului Clinic de Copii din

Braşov în perioada 2011-2015, cu aprobarea Comisiei de Etică a instituției. Au fost sintetizate principalele informații cu privire la pancreatitele acute internate în perioada menționată, pentru fiecare pacient a fost elaborată o fișă de studiu, iar datele medicale au fost prelucrate pe baza foilor de observație clinică studiate. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți internați în perioada 2011-2015 cu diagnosticul principal de pancreatită acută, indiferent de vârstă sau sex. Nu au existat criterii de excludere.

Rezultate

Au fost identificate 11 cazuri de pancreatită acută la copiii spitalizați în intervalul 2011-2015. Pe parcursul perioadei de studiu a existat o creștere semnificativă a incidenței cazurilor de pancreatită acută de la 1,49 cazuri la 1000 de pacienți în 2011 la 10,62 cazuri la 1000 de pacienți în 2015 (Tabel nr.1).

Perioada	Număr de cazuri	Incidența
2011	1	1,49
2012	0	0
2013	0	0
2014	4	4,94
2015	6	10,62

Tabel nr.1 Incidența cazurilor de pancreatită în perioada studiată

Un aspect particular al acestui studiu este vârsta medie a copiilor analizați care a fost de 8,9 ani. (Tabel nr.2).

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere al ponderii între cele două sexe, iar preponderența cazurilor din mediul urban a fost mai mare comparativ cu mediul rural (Tabel nr.2).

Perioada de referință	Vârsta medie	Gen		Mediu de proveniență	
		Feminin	Masculin	Urban	Rural
2011 - 2015	8,9 ani	55%	45%	55%	45%

Tabel nr.2 Vârsta, genul și mediul de proveniență a copiilor

În ceea ce privește antecedentele personale fiziologice, s-a constatat că 2 dintre cei 11 copii analizați în acest studiu s-au născut prematur, la 34 de săptămâni de sarcină. Ca și antecedente heredo-colaterale trebuie menționat că unul dintre copiii din lotul de studiu are un frate diagnosticat cu pancreatită, diabet zaharat tip 2 insulino-necesar și un rinichi extirpat, un alt copil provine din sarcină obținută prin fertilizare in vitro și un altul are mama diagnosticată cu psoriazis.

Principalele simptome manifestate de copiii care s-au prezentat la camera de gardă au fost durerile abdominale, refuzul alimentației și vărsăturile alimentare, particularități clinice specifice în pancreatite. (Tabel nr.3).

SIMPTOME PREZENTATE LA MOMENTUL INTERNĂRII	Număr cazuri	Pondere
Dureri abdominale	8	72,73%
Refuzul alimentației	6	54,55%
Vărsături alimentare	5	45,45%
Febră	2	18,18%
Icter	1	9,09%
Somnolență	1	9,09%
Greață	1	9,09%
Tumefacție și durere lojă parotidiană dreaptă	1	9,09%

Tabel nr.3: Simptomele prezentate la momentul internării

Amilaza serică, principalul marker biologic indicat în confirmarea diagnosticului de pancreatită a avut o valoare medie de 1247,8 UI/l. O particularitate notabilă a acestui studiu o reprezintă valorile înalte ale amilazei, de peste 1000 UI/l înregistrate la 4 din cei 11 copii. (Tabel nr.4).

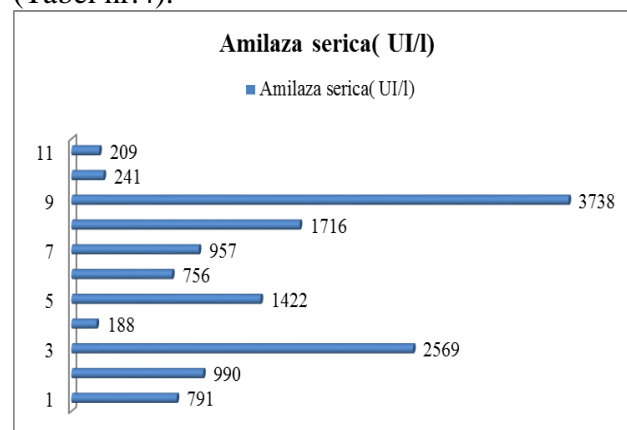


Fig. nr.1: Valori amilază serică

Valoare medie amilază serică	Valoare medie leucocite	Valoare medie CRP
1247,8 UI/l	11,84*10 ³ /mm ³	1.33mg/dl.

Tabel nr.4: Valori medii amilaza serică, leucocite și CRP

Sindromul inflamator a fost evaluat cu ajutorul proteinei C reactive și leucocitelor, valorile medii ale acestora fiind de: leucocite= 11,84*10³/mm³, CRP= 1.33mg/dl. Se constată astfel, ca și trăsătură particulară a acestui studiu, că modificările biologice din pancreatite nu se asociază, așa cum ne-am fi așteptat, cu sindrom inflamator. (Tabel nr.4).

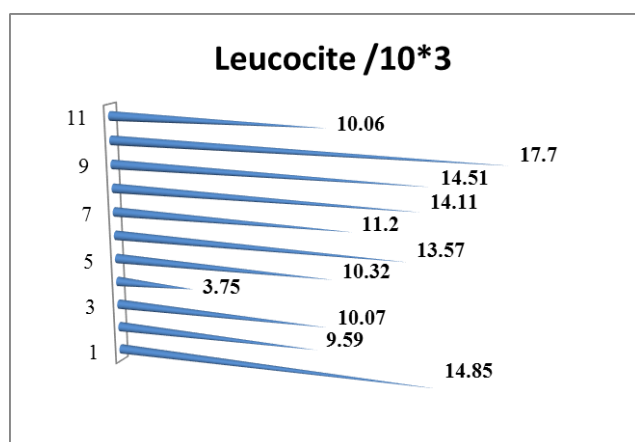


Fig. nr.2: Valori leucocite

Valori Leucocite		Valori CRP	
Normale	Modificate	Normale	Modificate
82% din cazuri	18% din cazuri	73% din cazuri	27% din cazuri

Tabel nr.5: Ponderea valorilor normale și modificate ale leucocitelor și CRP

S-au efectuat ecografiile abdominale tuturor pacienților din lotul de studiu, iar 3 dintre aceștia au efectuat și tomografie computerizată. (Tabel nr.6).

Număr total de pacienți	Ecografie abdominală	Tomografie computerizată
11	11	3

Tabel nr.6: Diagnostic imagistic realizat

Măsurile terapeutice adoptate au vizat repausul digestiv, urmat în unele cazuri de regim pancreatic, PEV, antibioterapie, antialgice, antiemetice, probiotice,

gastroprotectoare. Principalele antibiotice administrate au fost ceftriaxona și ampicilina (Fig.3).

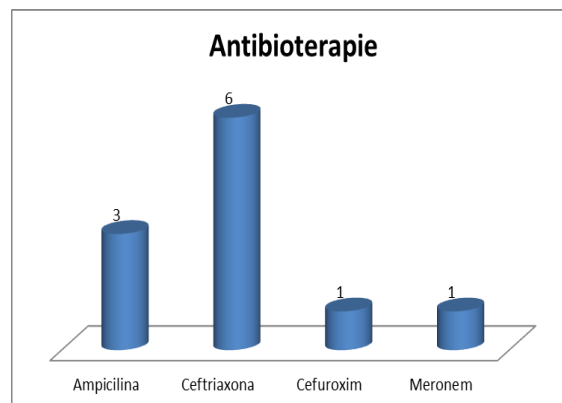


Fig. nr.3: Antibioterapie

Tratamentul administrat copiilor diagnosticați cu pancreatită acută a parcurs aceleași etape în toate cazurile analizate.

Discuții

Datele din literatură arată că incidența pancreatitelor acute în rândul copiilor este în creștere. Prin cercetarea efectuată se constată că numărul de cazuri de pancreatită acută diagnosticate în perioada analizată se armonizează cu cercetările științifice în domeniu.

În studiul realizat de Benifla și colaboratorii săi, care a inclus 589 de copii și a durat aproximativ 4 decenii, s-a constatat că vârsta medie a pacienților cu pancreatită acută este de 9,2 +/- 2,4 (SD) ani, cu frecvență mai mare la fete față de băieți, sex-ratio fiind de 1:2, iar într-un studiu mai recent al lui Pant, care a cuprins 55.012 copii cu pancreatită acută s-a dovedit că vârsta mai probabilă de debut a bolii este după 5 ani cu vârsta medie de 17 ani și cu frecvența mai mare la fete comparativ cu băieții [15, 18]. Vârsta medie a celor 11 copii studiați în clinica noastră a fost de 8,9 ani, cu pondere mai mare la copiii de sex masculin.

Referitor la etiologia pancreatitei acute, menționăm că nu au fost identificate cauzele care au determinat episoadele de pancreatită acută la copiii incluși în studiu, unul dintre aceștia efectuând și teste genetice, dar care au fost negative.

În ceea ce privește mediul de proveniență a pacientului se observă că numărul de copii afectați provenind din mediul urban este mai

mare decât al celor din mediu rural. Cu toate acestea nu se poate stabili cu certitudine dacă mediul de proveniență poate influența rata îmbolnăvirilor.

Weizman și colaboratorii au arătat că toți cei 61 de pacienți cuprinși în studiul lor au prezentat dureri abdominale ca simptom de debut al pancreatitei acute, iar Ziegler și colaboratorii săi au raportat dureri abdominale la 40 din cei 49 de pacienți analizați [16, 21]. În studiul realizat la spitalul nostru se poate observa că simptomatologia de debut este dominată de prezența durerilor abdominale, însoțite de refuzul alimentației, vărsături, febră, ceea ce evidențiază armonizarea datelor din literatura de specialitate, dar și particularitățile clinice specifice pancreatitelor, ca de exemplu: debut cu dureri abdominale, vărsături, inapetență, febră.

Testele de laborator și examinările imagistice efectuate, cum ar fi: dozarea amilazei serice, ecografia abdominală, au pus în evidență particularitățile biologice întâlnite în pancreatite, având un rol important în stabilirea diagnosticului pozitiv.

Ghidurile Japoneze din 2015 privind managementul pancreatitei acute recomandă măsurarea lipazei serice pentru confirmarea diagnosticului de pancreatită acută sau pentru situațiile în care se impune diagnosticul diferențial, aceasta având o valoare net superioară față de alte enzime pancreatice. Cu toate acestea, atunci când nu este posibilă detectarea lipazei, aceasta se poate înlocui cu amilaza serică [20]. Respectând principiile de diagnostic propuse de ghidurile mai înainte amintite, pentru stabilirea diagnosticului de pancreatită acută la copiii cuprinși în lotul de studiu a fost recoltată doar amilaza serică, marker biologic specific acestei afecțiuni, cu valori crescute în toate cazurile, întrucât lipaza serică nu s-a putut efectua.

La 18% din pacienții analizați, leucocitele au înregistrat valori în afara intervalului de normalitate. Referitor la proteina C reactivă, valorile acesteia au fost în general în limite normale, doar doi dintre copiii analizați în lotul de studiu au prezentat valori peste limita superioară a intervalului de referință. În aceste condiții, sindromul inflamator nu a putut fi considerat o particularitate biologică a pancreatitelor studiate.

În conformitate cu recomandările Ghidurilor Japoneze din 2015 privind managementul pancreatitei acute, ecografia abdominală este indicată a se realiza tuturor pacienților cu suspiciune de pancreatită, întrucât aceasta oferă informații atât în confirmarea diagnosticului prin evidențierea modificărilor specifice, cât și a evidențierii complicațiilor, cum ar fi ascita, dilatații sau calculi biliari. În situațiile în care semnele clinice, testele de sânge sau ultrasonografia nu sunt suficiente în stabilirea cu certitudine a diagnosticului de pancreatită acută, este recomandată tomografia computerizată [20]. Valoarea diagnostică a acesteia este completată de capacitatea de a oferi informații și cu privire la etiologia pancreatitei [20]. În cazul copiilor introduși în studiul nostru trebuie menționat că toți au efectuat ecografii abdominale, ceea ce este în consens cu recomandările ghidurilor și literaturii de specialitate. Rezultatele acestor investigații paraclinice reprezintă aspecte particulare și specifice diagnosticului de pancreatită. S-au pus în evidență modificări de hipo sau hiper ecogenitate, creșterea în dimensiune a pancreasului, contur neregulat al pancreasului și, în unele cazuri, lichid liber în cavitatea peritoneală. Doar 3 din cei 11 copii au efectuat tomografie computerizată, aceasta evidențiind un pancreas de dimensiuni crescute, contur imprecis și colecții peripancreatice.

Principiile unanime de tratament stipulate de literatura de specialitate vizează administrarea de antialgice, reechilibrare hidroelectrolitică și antibioterapie, iar Ghidurile Japoneze din 2015 privind managementul pancreatitei acute consideră că în cazurile pancreatitelor ușoare, o terapie cu antibiotic nu este recomandată, cu excepția cazurilor de pancreatită acută severă și necrozantă în care antibioprofilaxia este indicată pentru reducerea riscului de apariție a complicațiilor și pentru un prognostic mai bun [20].

Tratamentul administrat pacienților din lotul de studiu s-a încadrat în totalitate în procedurile standard sugerate de literatura de specialitate, mai puțin în ceea ce privește criteriile de administrare a antibioprofilaxiei sugerate de Ghidurile Japoneze din 2015 privind managementul pancreatitei acute deoarece toți copiii, indiferent de tipul de pancreatită, au primit tratament antibiotic.

Au fost parcurse toate etapele necesare unei evoluții favorabile a bolii, și anume: repaus digestiv, reechilibrare hidro-electrolitică, antibioterapie în scopul reducerii incidenței infecțiilor pancreatice și a complicațiilor acestora (Ceftriaxona și Ampicilina fiind cele mai folosite antibiotice), analgezice, antiemetice, protector gastric și hepatic.

Concluzii

Se remarcă o tendință de creștere a incidenței pancreatitei acute la copii și în cadrul spitalului nostru.

Dintre cei 11 copii diagnosticați cu pancreatită acută și analizați în cadrul acestui studiu, doar 2 au prezentat pancreatită acută recurentă, dar cu valori normale ale amilazemiei în afara episoadelor acute.

Bibliografie:

- [1] <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/pancreatitis.pdf>
- [2] Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:169–172.
- [3] Dixit P, Sharma V, Singh KR, Thapa BR, Rathore M. - Conservative management of a case of traumatic pancreatitis in childhood: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(12): 1687-9.
- [4] Dytz MG, Mendes de Melo J, de Castro Santos O, da Silva Santos ID, Rodacki M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. - Hereditary Pancreatitis Associated With the N29T Mutation of the PRSS1 Gene in a Brazilian Family: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94 (37): e1508. doi: 10.1097/MD.0000000000001508.
- [5] Harrison XB, Mark EL and Sohail ZH - What Have We Learned About Acute Pancreatitis in Children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Author manuscript; available in PMC 2013 Apr 15. Published in final edited form as: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Mar; 52(3): 262–270. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182061d75
- [6] Hwang JY, Yoon HK, Kim KM. - Characteristics of Pediatric Pancreatitis on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Jun;18(2):73-84. doi: 10.5223/pghn.2015.18.2.73. Epub 2015 Jun 29.
- [7] Kiran KB, Mamdoh AO, Miguel R, Janaka K, Liu B, Ilaria S, and Richard CS - Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15; 5(3): 252–270. Published online 2014 Aug 15. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.252.
- [8] Lopez MJ The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* (2002) 140: 622–624 [PubMed].
- [9] Malay S, Narendra SC and Rajesh P - A child with unexplained etiology of acute pancreatitis diagnosed by endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound*. 2014 Apr-Jun; 3(2): 135–136. doi: 10.4103/2303-9027.131042.
- [10] Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, Hanada R, Shimizu T. - L-asparaginase-induced pancreatic injury is associated with an imbalance in plasma amino acid levels. *Drugs R D*.2012;12:49–55.
- [11] Milica S, Janez J, Fredrik L, Milutin B and Matthias L - Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment. Article first published online: 13 FEB 2016 DOI: 10.1002/cam4.649.
- [12] Mitsuyoshi S, Toshiaki S, Departments of Pediatrics, Juntendo University, Tokyo 113 8421, Japan Jin Kan Sai, Departments of Gastroenterology, Juntendo University, Tokyo 113 8421, Japan - Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol*. Nov 15, 2014; 5(4): 416-426 Published online Nov 15, 2014. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.416.
- [13] Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* (2010) 39: 5–8 [PubMed].
- [14] Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol* (2007) 22: 1313–1316.
- [15] Pant C, Deshpande A, Olyae M, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000–2009. *PLoS One* 2014; 9:e95552.
- [16] Weizman Z, Durie PR. Acute pancreatitis in childhood. *J Pediatr*. 1988;113:24–29.
- [17] Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2003) 37: 591–595.
- [18] Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, Bence M, Szmola R, Oracz G, Macek M, et al. - Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013;

- 45:1216–1220.
- [19] Yang A, Kang B, Choi SY, Cho JB, Kim YJ, Jeon TY, Choe YH. - Acute Necrotizing Pancreatitis Associated with Mycoplasma pneumoniae Infection in a Child. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015 Sep; 18(3): 209-15. doi: 10.5223/pghn.2015.18.3.209. Epub 2015 Sep 25.
- [20] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyaama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015 Jun; 22(6): 405-32. doi: 10.1002/jhbp.259. Epub 2015 May 13.
- [21] Ziegler DW, Long JA, Philippart AI, Klein MD. - Pancreatitis in childhood. Experience with 49 patients. *Ann Surg.* 1988;207:257–261.